

Zur Histogenese des Neurinoms

Elektronenoptische Untersuchung von 10 Fällen

G. Weiser

Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. A. Propst), Müllerstraße 44, A-6020 Innsbruck, Österreich

Schwannian Origin of Neurinoma Electron-Microscopic Examinations of 10 Cases

Summary. In benign tumours of the nerve sheath, the neurinoma clearly originates from the Schwann's cell. This can be said, because there are neurinoma cells with the typical tendency to cytoplasmic processes out of which peculiar myelin sheaths are built; these peculiar myelin sheaths wrap themselves around parts of their own neurinoma cell.

Key words: Neurinoma — Schwannian Origin — Neurinoma Cells — Cytoplasmic Processes — Peculiar Myelin Sheaths — Electron Microscopy.

Einleitung

Die Histogenese der Nervenscheidengeschwülste, zu denen auch das Neurinom gehört, ist umstritten. Aufgrund lichtmikroskopischer Befunde gab es zwei gegensätzliche Meinungen, wobei die Schwann'sche Histogenese einerseits, die Herkunft der Nervenscheidengeschwülste aus Fibroblasten andererseits erwogen wurde. Erstmals wurde die Schwann'sche Abkunft der Nervenscheidengeschwülste von Verocay (1908, 1910), etwas später von Antoni (1920) vertreten; Masson (1942) und Rio-Hortega (1941, 1943) unterstützten diese Hypothese. Ebenso betrachtete Stout (1949) die Schwann'sche Zelle als proliferierendes Element der Nervenscheidengeschwülste. Auf der anderen Seite leitete Penfield (1932) die eingekapselten Geschwülste der Nervenscheiden von perineuralen Fibroblasten her und bezeichnete sie als „perineurale Fibroblastome“, während Tarlow (1940) anstelle der perineuralen Fibroblasten den endoneuralen Fibroblasten als Ursprungszelle der Nervenscheidengeschwülste annahm.

Aufgrund elektronenoptischer Untersuchungsergebnisse werden heute die Nervenscheiden in Schwann'sche Scheide mit eingeschlossenen Axonen (im Endoneurium gelegen) und Perineuralscheide aus spezifischen Perineuralzellen (Pe-

rineurium) gegliedert (Literatur bei Krücke, 1974; Landon und Hall, 1976; Ochoa, 1976; Low, 1976). Die beiden Nervenscheiden sind in Bindegewebe und Gefäßgewebe gebettet. Das bindegewebige Epineurium bildet keine eigentliche Nervenscheide, es hält die einzelnen Nervenfaszikel bestehend aus Endoneurium und Perineurium zusammen.

Elektronenoptische Untersuchungen zur Histogenese der Nervenscheidengeschwülste haben den endoneuralen Fibroblasten eindeutig ausgeschieden und die Debatte über die Abkunft zur Schwann'schen Zelle und zur Perineuralzelle verlagert; beide Zelltypen besitzen zum Unterschied von Fibroblasten eine Grenzmembran (Cravioto, 1969). Während die neurogene Abkunft der Schwann'schen Zelle allgemein anerkannt ist (Literatur bei Hager, 1968; Krücke, 1974; Ochoa, 1976), herrscht über den Ursprung der Perineuralzellen keine Einigkeit. Beim Neurinom wird anhand der elektronenoptischen Untersuchungen die Abkunft von Schwann'schen Zellen von der Mehrzahl der Autoren zwar angenommen (Luse, 1960; Wechsler und Hossmann, 1965; Cervos-Navarro und Matakas, 1968; Cervos-Navarro et al., 1968; Weller und Cervos-Navarro, 1977; u.a.), ihre Histogenese gilt jedoch nicht als sicher bewiesen (Krücke, 1977). Dagegen leiten Raimondi und Beckmann (1967) die Neurinome von Perineuralzellen her. Einige Autoren sind unsicher, vertreten zwar die Schwann'sche Genese der Neurinomzellen, schließen aber ihre Abkunft von Perineuralzellen nicht völlig aus (Waggener, 1966; Poirier und Escourolle, 1967; Harkin und Reed, 1968; Cravioto, 1969).

Material und Methode

Zur licht- und elektronenoptischen Untersuchung gelangten 10 Neurinome; die lebensfrischen Gewebeproben wurden während der Operation entnommen. Die untersuchten Fälle sind in Tabelle 1 zusammengestellt, die histologische Klassifikation erfolgte nach der von Krücke (1974) vorgeschlagenen Einteilung.

Histologische Technik. Untersuchung am Paraffinmaterial, Färbungen mit HE, van Gieson, Kresylviolett.

Tabelle 1. Zusammenstellung der untersuchten Fälle

Neurinom	Alter/ Geschlecht	Lokalisation	Histologische Eingangsnummer
N. mit gewöhnlicher Struktur	8	5a/M	Nervus femoralis 477/72
		29a/M	Acusticus 21.907/75
		30a/M	Spinalwurzel 14.788/75
			14.856/75
		40a/F	Spinalwurzel 17.658/71
		52a/F	Acusticus 17.499/71
		60a/M	Nervus medianus 38.094/75
		64a/F	Nervus femoralis 26.269/76
			26.372/76
N. mit organoiden Strukturen bzw. Verocayschen Körperchen	2	66a/F	Acusticus 20.331/76
		37a/M	Nervus tibialis 3.024/77
		62a/M	Mediastinum 8.130/75

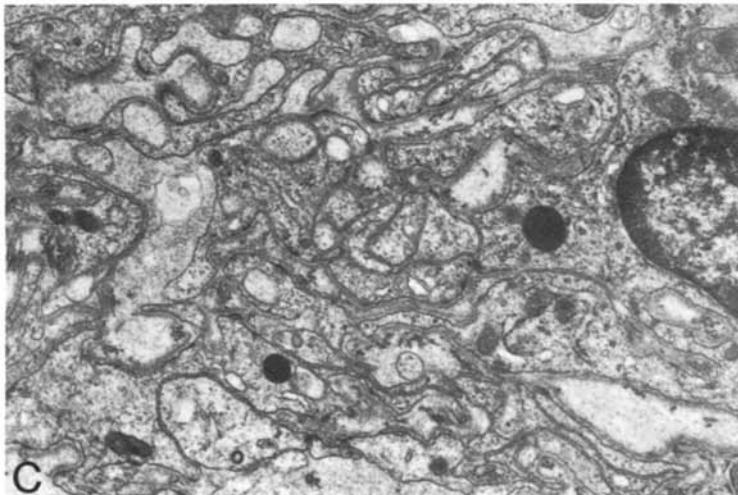
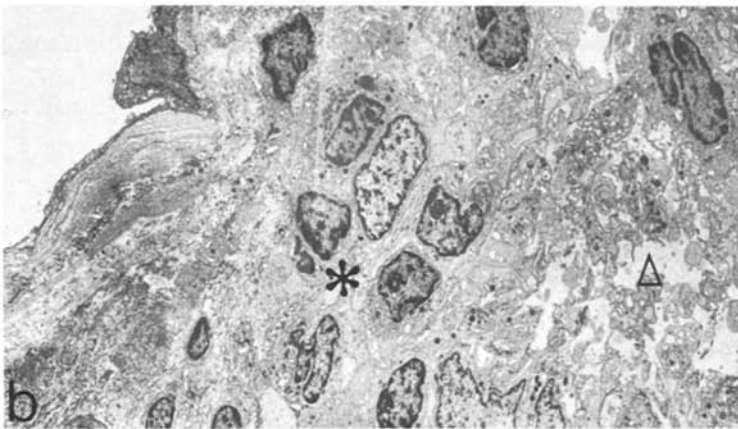
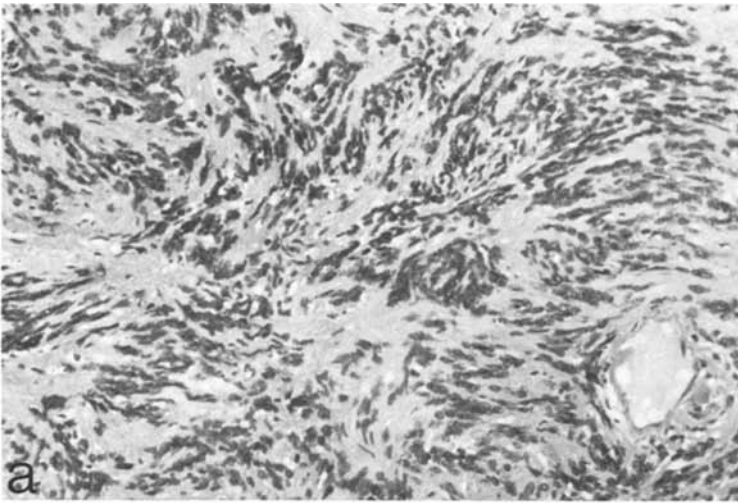


Abb. 1a—c. Acousticusneurinom, 66a, weiblich, E.Nr. 20.331/76. **a** Gewöhnliche Struktur des Neurinoms am Paraffinschnitt, HE $\times 420$. **b** Neurinomzellen, elektronenoptische Übersicht. Beachte den Formenreichtum der Neurinomzellen, sowohl in der kompakten Zone A (*), als auch in der aufgelockerten Zone B (Δ); am linken oberen Bildrand Anschnitt eines Tumorgefäßes; $\times 1900$. **c** Neurinomzellen mit gefalteten Plasmamembranen, den spezifischen „membranösen Systemen“; an der Außenseite die Grenzmembran, diese vollständig oder in unterschiedlichem Ausmaß entwickelt; $\times 15,300$

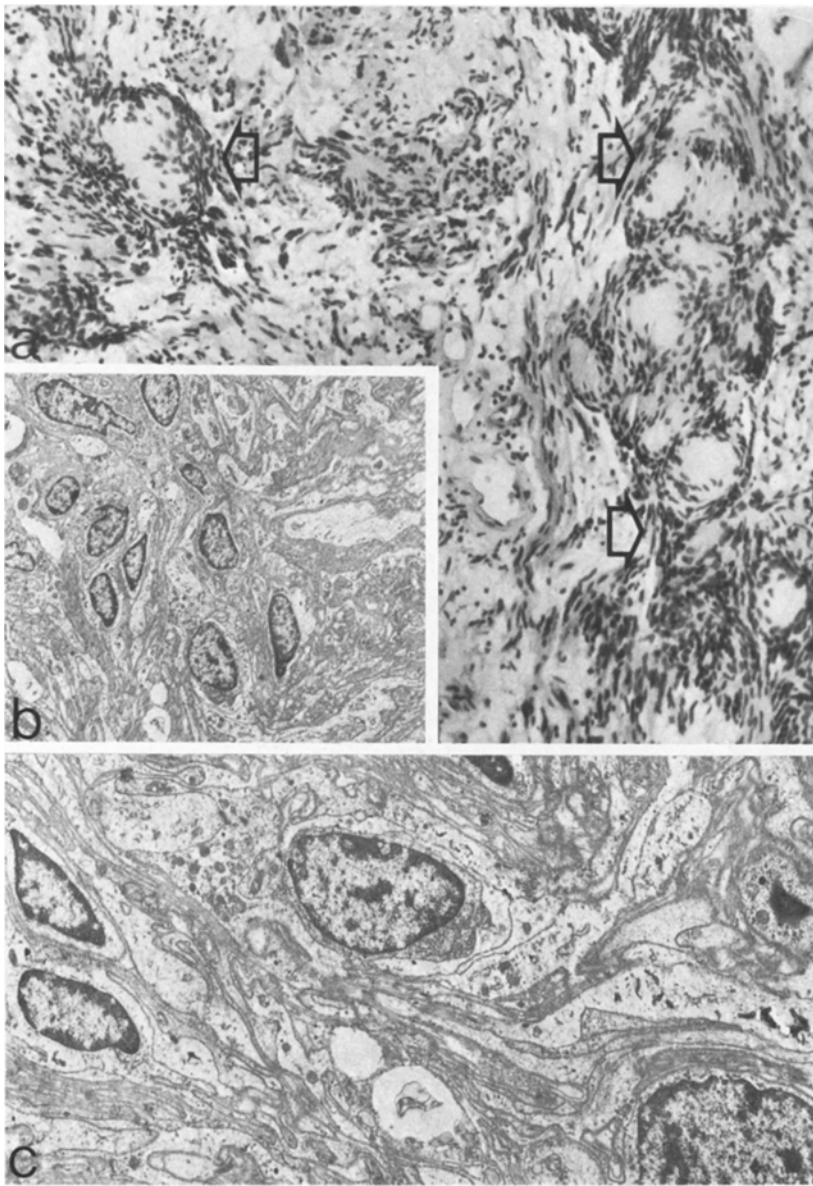


Abb. 2a–c. Neurinom mit organoiden Bildungen bzw. Verocayschen Körperchen, Nervus tibialis, 37a, männlich, E. Nr. 3024/77. **a** Die organoiden Bildungen bzw. Verocayschen Körperchen am Paraffinschnitt durch > markiert; HE $\times 420$. **b** u. **c** Elektronenoptische Wiedergabe der organoiden Bildungen; diese aufgebaut aus Neurinomzellen, letztere mehr als sonst aneinander gelegen; **b** $\times 1900$, **c** $\times 4600$

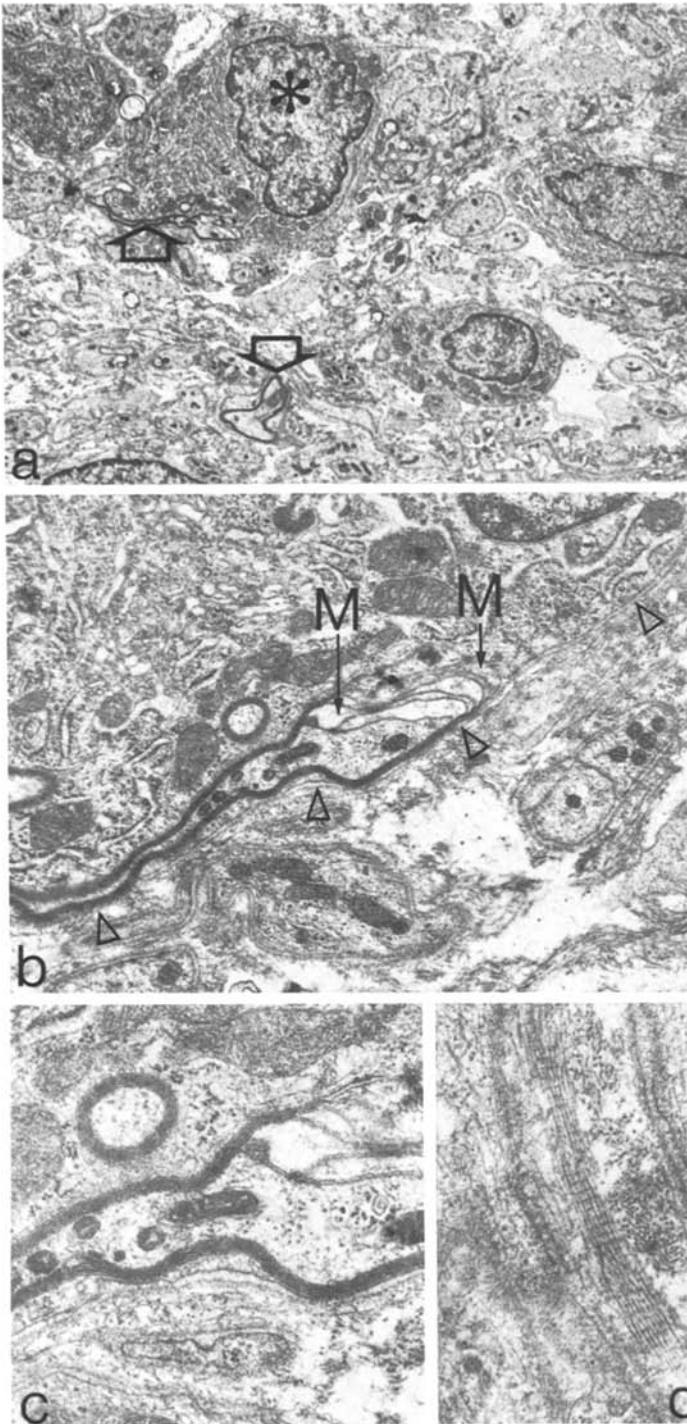


Abb. 3a–d. Neurinom, Nervus femoralis, 64a, weiblich, E. Nr. 26.269/76 bzw. 26.372/76. **a** In der elektronenoptischen Übersicht zwischen Neurinomzellen zwei mit bizarren Myelinscheidenentwicklungen (\wedge), $\times 3320$. **b u. c** Vergrößerungen der mit (*) bezeichneten Zelle der Abb. a. Die bizarren Myelinscheidenentwicklungen, aus den membranösen Systemen (*M*) hervorgegangen, Anteile des Cytoplasma der Neurinomzelle einschließend; an der Außenfläche der Neurinomzelle eine kontinuierliche Grenzmembran (Δ); **b** $\times 13.450$, **c** $\times 28.000$. **d** Kollagen mit langen Perioden innerhalb dieses Neurinoms als häufiger Bestandteil neurogener Tumoren; $\times 28.000$

Elektronenoptische Technik. Die Gewebsblöcke wurden mit phosphatgepuffertem (0,15 M, pH 7) 6,5% Glutaraldehyd fixiert und mit Chrom-Osmium Tetroxyd nachfixiert. Kontrastierung der Dünnschnitte (Reichert OM UII) mit Uranyl-Acetat und Bleicitrat, Untersuchung im Elektronenmikroskop von Zeiss EM 9 S II.

Ergebnisse

Alle unsere Neurinome, sowohl die mit gewöhnlichem Aufbau (Abb. 1a) als auch die mit organoiden Strukturen bzw. Verocay'schen Körperchen (Abb. 2a), bestehen aus den charakteristischen Geschwulstzellen. Im Lichtmikroskop kann man gut zwischen fibrillären (Typ A nach Antoni) und retikulären (Typ B nach Antoni) Zonen unterscheiden. Im Elektronenmikroskop (Abb. 1b) fällt, sowohl in der fibrillären Zone A als auch in der retikulären Zone B, das variable Aussehen der Neurinomzellen auf: man sieht alle Übergänge von langgestreckten zu abgerundeten Formen. Die Neurinomzellen neigen dazu durch Faltung ihrer Plasmamembran spezifische „membranöse Systeme“ (Abb. 1c) zu bilden. Jede Neurinomzelle ist von einer Grenzmembran umgeben (Abb. 1c), diese kann vollständig oder unterbrochen sein.

Die Neurinome mit organoiden Bildungen bzw. Verocay'schen Körperchen unterscheiden sich im Elektronenmikroskop kaum von den gewöhnlichen Neurinomen. Sie bestehen aus denselben Neurinomzellen, nur legen sich diese innerhalb der organoiden Bildungen bzw. Verocay'schen Körperchen mehr als sonst aneinander (Abb. 2b, c).

Bei einem unserer Neurinome mit gewöhnlichem Aufbau (E. Nr. 26.269/76 bzw. 26.372/76 finden sich innerhalb von Neurinomzellen bizarre Myelinscheidenentwicklungen (Abb. 3a). Sie sind, wie die Vergrößerungen (Abb. 3b u. c) zeigen, aus den membranösen Systemen der Neurinomzelle hervorgegangen. Auch diese Neurinomzellen sind, wie die übrigen Neurinomzellen, von einer Grenzmembran umgeben (Abb. 3b, c). Innerhalb unserer Neurinome findet sich ferner sporadisch Kollagen mit langen Perioden (Abb. 3d).

Diskussion

Bei der Entwicklung des Geschwulstgewebes aus den Nervenscheiden kommen neuroektodermale und mesenchymale Zellen in Betracht. Seit langer Zeit werden deshalb für die Histogenese des Neurinoms einerseits die Schwann'sche Zelle (Verocay, 1908, 1910; Antoni, 1920) andererseits der Fibroblast (Penfield, 1932, Tarlow, 1940) erwogen. Ebenso werden die Perineuralzellen bei der Entwicklung der Neurinome in die Überlegungen einbezogen. Dabei bringen Penfield (1932), später Raimondi und Beckmann (1967) Perineuralzellen mit Fibroblasten in Zusammenhang und interpretieren die Neurinome als „perineurale Fibroblastome“. Auf der anderen Seite setzen Masson (1942), Harkin und Reed (1968), Low (1976) und Stochdorph (1976) die Perineuralzellen mit den Schwann'schen Zellen in Beziehung. Harkin und Reed (1968) sind der Meinung, daß beide Zelltypen voneinander nicht unterscheidbar sind. Sie gehen deshalb in ihrem

Tumoratlas ausschließlich von der Schwann'schen Herkunft der gutartigen Nervenscheidengeschwülste aus. Mit ausführlichen elektronenoptischen Untersuchungen begründen Cervos-Navarro und Matakas (1968) die Schwann'sche Genese der Neurinomzellen anhand „der Neigung ihrer Cytoplasmamembranen zur Bildung komplizierter Faltungen — den spezifischen membranösen Systemen“; gleichzeitig weisen sie, in einer Abbildung eines Zellausschnittes, auf Gebilde hin, die sie als „rudimentäre Myelinscheiden“ interpretieren. Daraus leiten sie die Fähigkeit der Neurinomzellen ab, Myelinscheiden zu bilden. Diese Folgerung steht im Gegensatz zu unserer Meinung, weil es sich bei Rudimenten bekanntlich um Reste untergegangener Strukturen handelt. Rudimentäre Myelinscheiden finden sich vor allem bei degenerierenden Schwann'schen Zellen, wie sie auch im Randgebiet zwischen ursprünglichem Nerv und Neurinom vorkommen. In einer weiteren Publikation desselben Jahres (1968) und später (1977) werden die Myelinscheidenbildungen von Cervos-Navarro et al. (1968), ferner von Weller und Cervos-Navarro (1977) nie mehr erwähnt; es wird die Schwann'sche Cytogenese der Neurinomzellen allein auf Grund ihrer membranösen Systeme vertreten. Als Argument für die Ableitung der Neurinome von Schwann'schen Zellen wird außerdem angeführt (Krücke, 1974), daß Spinalwurzelabschnitt und intraduraler Abschnitt der Hirnnervenwurzeln neben Bindegewebe und Gefäßen ausschließlich Schwann'sche Zellen enthalten und im Gegensatz zum peripheren Nervenstamm frei von Perineuralzellen sind (McCabe und Low, 1969; Haller und Low, 1971). Tumoren dieser Regionen sind aus Zellen mit Grenzmembranen aufgebaut und können daher von Schwann'schen Zellen, allenfalls von Perizyten des Gefäßgewebes stammen. Da die Tumoren, die von Perizyten abstammen, nicht als Neurinome klassifiziert werden, gilt dies als indirekter Beweis für die Schwann'sche Genese der Neurinome. Laut Krücke (1977) konnte bisher ein eindeutiger Beweis der Schwann'schen Genese der Neurinomzellen, insbesondere ihre Differentialdiagnose zu den Perineuralzellen nicht erbracht werden. Bei unseren 10 Fällen von Neurinomen zeigen alle elektronenoptisch untersuchten Gewebeproben den Formenreichtum der Neurinomzellen, die spezifischen membranösen Systeme, ferner die Grenzmembran an der Außenfläche. Bei einem Fall wird der Neurinomcharakter außerdem bestätigt durch Kollagen mit langen Perioden, welches in Neurinomen vorkommen kann (Luse, 1960; Raimondi et al., 1962; Poirier und Escourolle, 1967; Cervos-Navarro et al., 1968; Cravioto, 1968). Zudem sind aus den membranösen Systemen mancher Neurinomzellen bizarre Myelinscheidenbildungen entwickelt, mit denen diese Neurinomzellen Anteile ihres eigenen Cytoplasmas umfassen. Es handelt sich nicht um „Myelinscheidenrudimente“, sondern um von den Tumorzellen neu gebildete Myelinscheidenäquivalente. Im peripheren Nervensystem können nur Schwann'sche Zellen Myelinscheiden ausbilden, mit denen bekanntlich die Axone eingescheidet werden. Die Neurinomzellen mit Myelinscheidenbildungen umscheiden kein Axon und sind dadurch eindeutig von Schwann'schen Zellen abgrenzbar, die im Randgebiet zwischen ursprünglichem Nerv und Neurinom vorkommen können. Wir interpretieren diese Neurinomzellen deshalb als höher differenzierte Geschwulstzellen: Damit ist erstmals die Entwicklung von Myelinscheidenäquivalenten aus den membranösen Systemen der Neurinomzellen di-

rekt morphologisch erfaßt. Uns scheint dies ein eindeutiger Beweis für die Herkunft des Neurinoms aus der Schwann'schen Zelle zu sein. Fibroblasten als Muttergewebe der Neurinome scheiden auf Grund der angeführten Kriterien aus, ebenso Perineuralzellen, die sich bei neoplastischer Entfaltung anders verhalten, wie in einer folgenden Arbeit dargestellt und diskutiert wird.

Literatur

- Antoni, N.R.: Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome. München: J.F. Bergmann 1920
- Cervos-Navarro, J., Matakas, F.: Elektronenmikroskopischer Beitrag zur Histogenese der Neurinome. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **52**, 391–395 (1968)
- Cervos-Navarro, J., Matakas, F., Lazaro, M.C.: Das Bauprinzip der Neurinome. Ein Beitrag zur Histogenese der Nerventumoren. *Virchows Arch. Abt. A* **345**, 276–291 (1968)
- Cravioto, H.: Long-spacing fibrous collagen in human acoustic nerve tumours. In vivo and in vitro observations. *J. Ultrastruct. Res.* **24**, 70–85 (1968)
- Cravioto, H.: The ultrastructure of acoustic nerve tumors. *Acta Neuropath.* **12**, 116–140 (1969)
- Hager, H.: Allgemeine morphologische Pathologie des Nervensystems, HB d. Allg. Pathologie, Bd. III/3 (Altmann, H.W., Büchner, F., Cottier, H., Holle, G., Letterer, E., Masshoff, W., Mersen, H., Roulet, F., Seifert, G., Siebert, G., Studer, A., Hrsg.), S. 149–228. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
- Haller, F.R., Low, F.N.: The fine structure of the peripheral nerve root in the subarachnoid space in the rat and other laboratory animals. *Amer. J. Anat.* **131**, 1–20 (1971)
- Harkin, J.C., Reed, R.J.: Tumors of the peripheral nervous system. Atlas of tumor pathology, 2nd ser., Fasc. 3, Washington, D.C.: Publ. Armed Forces Inst. of Path. 1968
- Krücke, W.: Pathologie peripherer Nerven, HB d. Neurochirurgie, Bd. VII/3 (Olivecrona, H., Tönnis, W., Krenkel, W., Hrsg.), S. 1–267. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Landon, D.N., Hall, S.: The myelinated nerve fibre. In: The peripheral nerve (Landon, D.N., Ed.), S. 1–105. London: Chapman and Hall 1976
- Low, F.N.: The perineurium and connective tissue of peripheral nerve. In: The peripheral nerve (Landon, D.N., Ed.) S. 159–187. London: Chapman and Hall 1976
- Luse, S.A.: Electron microscope studies of brain tumors. *Neurology (Minneapolis)* **10**, 881–905 (1960)
- Masson, P.: Tumeurs encapsulées et benignes des nerfs. *Rev. Canad. Biol.* **1**, 209–343 (1942)
- McCabe, J.S., Low, F.N.: The subarachnoid angle: An area of transition in peripheral nerve. *Anat. Rec.* **164**, 15–34 (1969)
- Ochoa, I.: The unmyelinated nerve fibre. In: The peripheral nerve (Landon, D.N., Ed.) S. 106–158. London: Chapman and Hall 1976
- Penfield, W.: Tumours of the sheaths of the nervous system. In *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*. Vol. III, Sec. XIX, pp. 955–990. Ed. by W. Penfield. New York: Paul B. Hoeber 1932
- Poirier, J., Escourrolle, R.: Ultrastructure des neurinomes de l'acoustique. *Z. mikr. anat. Forsch.* **76**, 509–529 (1967)
- Raimondi, A.J., Beckmann, F.: Perineural Fibroblastomas; their fine structure and biology. *Acta Neuropath. (Berl.)* **8**, 1–23 (1967)
- Raimondi, A.J., Mullan, S., Evans, J.P.: Human brain tumors: An electronenmicroscopic study. *J. Neurosurg.* **19**, 731–753 (1962)
- Rio-Hortega, P. Del: Nomenclatura y clasificación de los tumores del sistema nervioso. *Arch. argent. Neurol.* **24**, 7–60 (1941)
- Rio-Hortega, P. Del: Estudio citológico de los neurofibromas de Recklinghausen (Iemmocitomas). *Arch. Histol. (B. Aires)* **1**, 373–414 (1943)
- Stochdorph, D., Meister, P.: Tumoren der Weichgewebe und des peripheren Nervensystems. *Int. Acad. Pathol., Germ. Div.* **12**, Tgg., Bonn 1976
- Stout, A.P.: Tumors of the peripheral nervous system. Atlas of tumor pathology, sect. II, fasc. 6. Washington D.C.: Publ. Armed Forces Inst. of Pathol. 1949

- Tarlov, I.M.: Origin of perineural fibroblastoma. *Am. J. Pathol.* **16**, 33–47 (1940)
- Verocay, I.: Multiple Geschwülste als Systemerkrankung am nervösen Apparate. In: Festschrift für Hans Chiari (Dittrich, P., Hrsg.) S. 378–415. Leipzig: Wilhelm Braumüller 1908
- Verocay, I.: Zur Kenntnis der „Neurofibrome“. *Beitr. path. Anat.* **48**, 1–69 (1910)
- Waggner, J.D.: Ultrastructure of benign peripheral nerve sheat tumors. *Cancer (Philad.)* **19**, 699–709 (1966)
- Wechsler, W., Hossmann, K.A.: Zur Feinstruktur menschlicher Akustikusneurinome. *Beitr. path. Anat.* **132**, 319–343 (1965)
- Weller, R.O., Cervos-Navarro, J.: Tumors of the peripheral nervous system. In: *Pathology of peripheral nerves*, S. 154–179. London-Boston: Butterworth 1977

Eingegangen am 18. Januar 1978